



Translation

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 3092WO0P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/011308	International filing date (day/month/year) 04 September 2003 (04.09.2003)	Priority date (day/month/year) 06 September 2002 (06.09.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 307/68, 307/54, 307/42, 307/80, 417/12, 405/12, 409/12, 417/06, 413/06, A61K 31/341, 31/343, A61P 3/06, 3/10, 1/14, 1/18, 9/10, 13/12, 17/00, 19/02, 9/12, 25/28, 35/00, 37/00, 15/00, 5/48, 25/02, 27/02, 43/00		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 01 October 2003 (01.10.2003)	Date of completion of this report 20 February 2004 (20.02.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/011308

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/11308

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 29-37, a part of 45-51 and 3-44

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 38-44 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matters of claims 38-44 relate to methods for treatment of the human body by therapy.

The word, "Prodrug," used in the claims is unclear as to what structures are encompassed, even after examining the descriptions of the specifications, so the scope of the invented compounds or medicinal drugs of the present application is unclear.

Accordingly, claims 29-37 and 45-51, and the specification, do not satisfy the prescribed requirements sufficiently to enable a meaningful international examination.

The International Search Report is the result of search of prior-art literature based on the compounds that are concretely described in the specification. This International Preliminary Examination Report is, therefore, made on the scope of the said ISR.

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 29-37, a part of 45-51 and 3-44.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/11308

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	7, 9, 12, 15, 17, 19-25, 27, 31-37, 45-51	YES
	Claims	1-6, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 26, 28-30	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-37, 45-51	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-37, 45-51	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: Russian Journal of General Chemistry, 2001, Vol. 71, No. 9, pages 1479-1483

Document 2: Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol. 43, No. 4, pages 560-568

Document 3: WO, 99-46232, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 September, 1999 (16.09.99)

Document 4: WO, 02-059098, A1 (Glaxo Group Ltd.), 1 August, 2002 (01.08.02)

Document 5: WO, 02-14291, A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 21 February, 2002 (21.02.02)

[1] The subject matters of claims 1-6, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 26 and 28-30 do not appear to be novel in view of documents 1 and 2 cited in the ISR.

Document 1 (Table 1) describes N-(5-phenyl-2-methyl-3-furoyl)-3-aminocinnamic acid and N-(5-phenyl-2-methyl-3-furoyl)-p-aminophenylacetic acid, and so the subject matters of claims 1-6, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 26 and 28 of the present application are the same as the inventions described in document 1. Document 2 describes the compounds represented by compounds 18 and 33, and so the subject matters of claims 1, 5, 6, 8, 10, 11, 16, 29 and 30 of the present application are the same as the inventions described in document 2.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/11308

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
W0 02/092590 A1 [E, X]	21.11.2002	09.05.2002	11.05.2001
W0 03/000649 A1 [E, X]	03.01.2003	18.06.2002	20.06.2001
W0 03/059875 A2 [E, X]	24.07.2003	15.01.2003	15.01.2002
W0 02/100403 A1 [E, X]	19.12.2002	24.05.2002	07.06.2001

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/11308

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of : V.2

[2] The subject matters of claims 1-37 and 45-51 do not appear to involve an inventive step in view of documents 3-5 cited in the ISR.

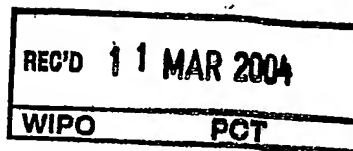
Document 3 describes that the compounds represented by the general formula (I) are useful as a PPAR control agent. Comparing the invention of the present application with that described in document 3, the active ingredient of the former has a structure of an aromatic ring, and a furan ring or a thiophene ring, bonded to each other via some kind of bond in its basic structure, while the latter has benzene, thiazole and oxazole as a ring bonded to an aromatic ring via some kind of bond. In other words, Cyc1 in the above-mentioned general formula (I) is not a furan ring or a thiophene ring, and in that respect, the two inventions are different. Nevertheless, because changing an aromatic ring to another aromatic ring that is recognized as having similar properties is a drug design technique that is normally used, and some compounds having a furan ring and a thiophene ring are known to be useful as a PPAR control agent (see documents 3-5), adopting a furan ring or a thiophene ring as Cyc1 in the general formula (I) in the above-listed document 3 would not have required particular creativity for a person skilled in the art.

The subject matters of claims 35-37 of the present application relate to the use of the invention of the present application as a GPR40-receptor function regulation agent, and documents 3-5 do not describe the regulation of the functions of GPR40-receptor. Nevertheless, the diseases to which the subject matters of claims 35-37 of the present application are actually applied as a medicinal drug would be the same as those to which the above-mentioned PPAR control agent is applied.

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 3092WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/11308	国際出願日 (日.月.年) 04.09.2003	優先日 (日.月.年) 06.09.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D307/68, 307/54, 307/42, 307/80, 417/12, 405/12, 409/12, 417/06, 413/06, A61K31/341, 31/343, A61 P3/06, 3/10, 1/14, 1/18, 9/10, 13/12, 17/00, 19/02, 9/12, 25/28, 35/00, 37/00, 15/00, 5/4825/02, 27/02, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 01.10.2003	国際予備審査報告を作成した日 20.02.2004		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田名部 拓也 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	4 P	3230

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 29-37及び45-51の一部、38-44

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 38-44 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲38-44の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

- ☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 29-37及び45-51 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲29-37、45-51並びに明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、先の国際調査報告は、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行ったものであるから、この調査の範囲で国際予備審査報告を行うこととした。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 29-37及び45-51の一部、38-44 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	7, 9, 12, 15, 17, 19-25, 27, 31-37, 45-51	有
	請求の範囲	1-6, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 26, 28-30	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-37, 45-51	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-37, 45-51	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1) Russian Journal of General Chemistry, 2001, Vol.71, No.9, p1479-1483
 文献2) Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol.43, No.4, p560-568
 文献3) WO 99/46232 A1 (小野薬品工業株式会社) 1999.09.16
 文献4) WO 02/059098 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2002.08.01
 文献5) WO 02/14291 A1 (日本ケミファ株式会社) 2002.02.21

[1] 請求の範囲1-6, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 26, 28-30の発明は、国際調査報告で引用された文献1、2により新規性を有さない。

文献1のTable 1には、N-(5-Phenyl-2-methyl-3-furoyl)-3-aminocinnamic acid、及びN-(5-Phenyl-2-methyl-3-furoyl)-p-aminophenylacetic acidが記載されているから、本願請求の範囲1-6, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 26, 28の発明は、文献1記載のものと同一である。また、文献2には、化合物18及び33で示される化合物が記載されているから、本願請求の範囲1, 5, 6, 8, 10, 11, 16, 29, 30の発明は、文献2記載のものと同一である。

(以下、補充欄に続く。)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 02/092590 A1 「E, X」	21. 11. 2002	09. 05. 2002	11. 05. 2001
WO 03/000649 A1 「E, X」	03. 01. 2003	18. 06. 2002	20. 06. 2001
WO 03/059875 A2 「E, X」	24. 07. 2003	15. 01. 2003	15. 01. 2002
WO 02/100403 A1 「E, X」	19. 12. 2002	24. 05. 2002	07. 06. 2001

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 V 欄の続き

[2] 請求の範囲 1-37, 45-51の発明は、国際調査報告で引用された文献3-5により進歩性を有さない。

文献3には、一般式(I)で示される化合物が、PPAR制御剤として有用である旨記載されている。ここで、本願発明と文献3記載のものを対比すると、本願発明の有効成分は、その基本骨格に、芳香環と、フラン環あるいはチオフェン環が何らかの結合を介して、連結した構造を有しているのに対し、文献3記載のものは、芳香環と何らかの結合を介して、連結した環が、ベンゼン、チアゾール、及びオキサゾールである、即ち、上記一般式(I)中のCyclが、フラン環、あるいはチオフェン環ではない点で相違する。しかしながら、ある芳香環を同様な性質を有するものと認められる他の芳香環に変えることは、通常行われる程度のドラッグデザインといえるものであるし、PPAR制御剤として有用である化合物として、フラン環及びチオフェン環を有するものも知られているから（文献3-5参照。）、上記文献3の一般式(I)中のCyclとして、フラン環、あるいはチオフェン環を採用することに当業者が格別の創意を要したとはいえない。

なお、本願請求の範囲35-37の発明は、本願発明をGPR40受容体機能調節剤として使用するものであり、上記文献3-5には、GPR40受容体機能調節に関する記載はない。しかしながら、本願請求の範囲35-37の発明を実際に医薬として使用する際に、適用される疾患は、上記PPAR制御剤が適用される疾患と同様のものである。